

Pengaruh Pemberian Magnesium Sulfat Intravena Prainduksi terhadap Kebutuhan Analgetik Pasca-Simple Mastectomy

Asyer,¹ Iwan Fuadi,² Iwan Abdul Rachman²

¹Rumah Sakit Umum Daerah Muhammad Sani, ²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Nyeri pascabedah masih menjadi masalah dan perhatian di dunia. Pemberian analgetik preventif merupakan salah satu cara untuk mengurangi nyeri pascabedah. Beberapa obat digunakan sebagai terapi analgetik preventif antara lain opioid dan NSAID, namun obat ini mempunyai banyak efek samping. MgSO_4 dapat digunakan sebagai analgetik preventif karena bersifat antagonis reseptor NMDA nonkompetitif. Tindakan operasi yang memiliki skor nyeri yang tinggi salah satunya adalah *simple mastectomy* dengan skor nyeri 4 sampai 8. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh MgSO_4 i.v. dengan dosis bolus 50 mg/kgBB 20 menit prainduksi terhadap kebutuhan analgetik *pasca-simple mastectomy*. Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan data tidak berpasangan secara prospektif dengan uji klinis acak terkontrol buta ganda (RCT *double blind*) yang dilakukan terhadap 26 subjek penelitian yang menjalani *simple mastectomy* di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Agustus sampai Desember 2018. Analisis statistik pada data numerik diuji dengan uji t berpasangan, sedangkan data kategorik diuji dengan uji *chi-Square*. Subjek dibagi menjadi kelompok M (MgSO_4 20% 50 mg/kgBB) dan kelompok C (NaCl 0,9%). Hasil penelitian ini didapatkan kebutuhan opioid pascabedah pada kelompok yang diberikan MgSO_4 lebih rendah dibanding dengan kelompok yang mendapatkan NaCl dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Simpulan penelitian ini adalah MgSO_4 i.v. prainduksi menurunkan kebutuhan opioid dibanding dengan kelompok kontrol pada *simple mastectomy*.

Kata kunci: Analgetik preventif, antagonis NMDA, MgSO_4 , manajemen nyeri

Effect of Intravenous Magnesium Sulfate Pre-induction on Analgesics Consumption in Post-Simple Mastectomy

Abstract

Postoperative pain is still a global problem that raises concerns all over the world. Preventive analgesics is one method to reduce postoperative pain. Several drugs are used as preventive analgesics including opioids and NSAIDs. However, these drugs have many side effects. MgSO_4 can be used as alternative preventive analgesic as it is a non-competitive NMDA receptor antagonist. One of the surgical procedure that has a high pain score is simple mastectomy with a pain score of 4 to 8. The aim of this study was to determine the effect of MgSO_4 i.v. with a bolus dose of 50 mg/kgBW, 20 minutes pre-induction, on the need for post-simple mastectomy analgesics. This was a comparative double blind randomized controlled trial (RCT) analytical study on prospective unpaired data from 26 study subjects who underwent simple mastectomy at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung during the period of August to December 2018. Subjects were divided into group M (MgSO_4 20% 50 mg/kgBW) and group C (NaCl 0.9%). The results of this study revealed that the need for postoperative opioids in the group given MgSO_4 was significantly lower compared to the group receiving NaCl ($p < 0.05$). Therefore, MgSO_4 i.v. preinduction has the ability to reduce opioid requirements in simple mastectomy when compared to NaCl.

Key words: Preventive analgesia, NMDA antagonist, MgSO_4 , pain management

Korespondensi: Asyer, dr., SpAn, Rumah Sakit Umum Daerah Muhammad Sani, Jl. Soekarno Hatta No. 1, Tanjung Balai Karimun, Kepulauan Riau 29661, Tlpn 077-7327808, Email drasyer19@gmail.com

Pendahuluan

Nyeri pascabedah merupakan salah satu masalah penting yang memiliki efek pada penyembuhan pascabedah dan kenyamanan pasien. Prevalensi nyeri pascabedah di dunia bervariasi dari 14% sampai 70%. Penelitian pada 1490 pasien menyimpulkan bahwa perawatan nyeri pascabedah tidak memuaskan meskipun telah ada protokol penanganan nyeri akut. Penelitian lain pada 2269 pasien menunjukkan bahwa 68,9% pasien pascabedah masih merasakan nyeri. Penelitian manajemen nyeri pascabedah di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung didapatkan 29,6% pasien mengalami nyeri akut pascabedah dengan *numeric rating scale* (NRS) ≥ 4 dan belum memenuhi target rumah sakit 100% bebas nyeri. Nyeri pascabedah yang tidak ditangani dengan baik menyebabkan pemanjangan masa rawat, penyembuhan luka, dan dapat berubah menjadi nyeri kronik.¹⁻³

Pemberian analgetik preventif merupakan salah satu cara mengurangi nyeri pascabedah. Beberapa obat telah digunakan sebagai terapi analgetika preventif antara lain parasetamol, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), opioid, ketamin, obat anestesi lokal, dan gabapentin. Opioid dan NSAID adalah obat yang sering dipergunakan untuk manajemen nyeri, namun memiliki efek samping yang merugikan sehingga hal ini menjadi sebuah keterbatasan. Efek samping opioid antara lain depresi napas, mual, muntah, penurunan motilitas usus, dan konstipasi. Efek samping NSAID antara lain ulkus, gangguan ginjal, dan gangguan pembekuan darah.^{4,5}

Magnesium sulfat (MgSO_4) dapat menjadi pilihan lain sebagai obat analgetik preventif yang juga dapat mengurangi kebutuhan obat anestesi. Magnesium sulfat merupakan antagonis reseptor *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) nonkompetitif yang memiliki efek antinosisseptif melalui dua mekanisme yaitu mencegah sensitisasi sentral yang terjadi karena rangsangan nosisseptif perifer dan bertindak sebagai antagonis kalsium fisiologis dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel sehingga menghambat sensitisasi

dan potensiasi nyeri. Dengan demikian, MgSO_4 menghambat proses transduksi, transmisi, dan modulasi pada proses nyeri yang menjadi dasar penggunaan MgSO_4 sebagai analgetik.^{5,6}

Penelitian acak buta ganda pada 100 pasien laki-laki yang menjalani operasi *open prostatectomy* didapatkan bahwa pemberian MgSO_4 i.v. 50 mg/kgBB 20 menit pra-induksi menurunkan kebutuhan *Patient Controlled Analgesia* (PCA) tramadol sebagai analgetik pascabedah sebanyak 218 mg dalam 24 jam pascabedah. Pada penelitian ini juga didapatkan waktu awal pasien membutuhkan analgetik tambahan lebih cepat 2,7 jam pada grup kontrol dibanding dengan grup MgSO_4 . Efek samping mual akibat pemberian MgSO_4 ditemukan pada 2 pasien.⁷

Pada penelitian lain terhadap 100 pasien yang telah menjalani operasi inguinal yang diberikan MgSO_4 50 mg/kgBB 30 menit pra-induksi didapatkan kebutuhan petidin sebagai analgetik pertolongan pascabedah lebih rendah 36,4 mg pada grup MgSO_4 bila dibanding dengan grup kontrol.⁸

Penelitian di Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran pada pembedahan abdominal ginekologi menunjukkan pemberian MgSO_4 50 mg/kgBB 15 menit pra-induksi dan dilanjutkan dengan dosis rumatan 10 mg/kgBB/jam menurunkan kebutuhan petidin 2,95 mg pada grup MgSO_4 dibanding dengan grup kontrol tanpa efek samping.⁹

Kekhawatiran tentang efek samping yang merugikan akan menyebabkan keengganan menggunakan MgSO_4 . Efek samping MgSO_4 seperti rasa hangat atau panas pada wajah, kemerahan, mual dan muntah, kelemahan otot, mengantuk, pusing, iritasi pada tempat suntikan tidak didapatkan pada beberapa penelitian. Keadaan ini dihubungkan dengan dosis, kadar magnesium darah, jumlah cairan selama operasi, dan lama operasi.^{8,10,11}

Penelitian pada 100 pasien dengan pemberian MgSO_4 i.v. 50 mg/kgBB pra-induksi didapatkan efek samping mual ditemukan pada 2 pasien. Penelitian pada 42 pasien tidak ditemukan efek samping hipotensi

akibat pemberian $MgSO_4$. Pada penelitian lain, walaupun terjadi hipotensi pada 8 pasien di kelompok perlakuan, namun hal ini juga terjadi pada 6 pasien di kelompok kontrol. Efek samping pemanjangan lama kerja obat pelumpeh otot selama 20,8 menit dibanding dengan kontrol ditemukan pada penelitian lain. Pada pemberian $MgSO_4$ i.v. 50 mg/kgBB prainduksi tidak didapatkan perbedaan waktu ekstubasi pascabedah dengan durasi operasi antara 120 sampai 270 menit.^{8, 10-12}

Penelitian ini adalah penelitian ulangan dengan modifikasi pada dosis pemberian $MgSO_4$ dan jenis operasi. *Simple mastectomy* memiliki skor nyeri yang tinggi yaitu, 4 sampai 8. Pada penelitian diperkirakan sebanyak 80% pasien mengalami nyeri pasca-*simple mastectomy* dengan intensitas nyeri sedang sampai berat pada 54% pasien. Kerusakan saraf saat bedah, inflamasi, dan penanganan nyeri pascabedah yang tidak adekuat dapat menyebabkan pasien akan mengalami nyeri neuropatik kronik berupa nyeri payudara fantom, neuralgia interkostobrakial, nyeri neuroma, atau nyeri akibat cedera saraf lainnya.^{13, 14} Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh $MgSO_4$ i.v. dengan dosis bolus 50 mg/kgBB 20 menit prainduksi terhadap kebutuhan analgetik pasca-*simple mastectomy*.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif data tidak berpasangan dilakukan secara prospektif dengan melakukan uji klinis acak terkontrol buta ganda (RCT *double blind*). Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani *simple mastectomy* di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Kriteria inklusi adalah pasien yang menjalani *simple mastectomy* unilateral dengan anestesi umum, usia 20 sampai 60 tahun, status fisik berdasar *American Society of Anesthesiologists* (ASA) kelas I dan II, pendidikan terakhir minimal setara sekolah menengah pertama. Kriteria eksklusi meliputi ketidakseimbangan elektrolit prabedah, kadar magnesium serum prabedah kurang dari 1,8 mg/dL atau lebih dari 2,4 mg/dL, gangguan

fungsi ginjal dan hepar, gangguan irama jantung, hipertensi, riwayat kejang, miopati, sedang mendapatkan terapi obat penghambat saluran kalsium, magnesium, dan inhibitor monoamin sebelumnya, *body mass index* (BMI) lebih dari 30 kg/m², hamil, dan memiliki alergi terhadap obat-obatan yang digunakan dalam penelitian ini. Kriteria pengeluaran yaitu pasien mengalami syok yang menetap akibat perdarahan intraoperatif dan operasi yang lebih dari 4 jam.

Penentuan besar sampel dilaksanakan berdasar atas perhitungan statistik dengan menetapkan taraf kepercayaan 95% dan kuasa uji (*power test*) 80%. Berdasar perhitungan didapatkan jumlah sampel minimal untuk tiap-tiap kelompok adalah 13 orang sehingga total sampel untuk 2 kelompok adalah 26 orang. Teknik pemilihan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Randomisasi dilakukan dengan teknik *block randomization*.

Setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung No: LB.04.01/A05/EC/261/VIII/2018, subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi dibagi menjadi dua kelompok, kemudian subjek penelitian diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan, pemberian $MgSO_4$ prainduksi, penanganan nyeri, dan cara menggunakan alat PCA. Subjek penelitian diambil sampel darah untuk pemeriksaan kadar magnesium darah prabedah dan tes kehamilan 1 hari sebelum pembedahan. Seluruh pasien diberikan premedikasi menggunakan lorazepam tablet 0,01 sampai 0,02 mg/kgBB 8 jam sebelum menjalani operasi. Grup M diberikan $MgSO_4$ 20% yang telah dilarutkan dengan NaCl 0,9% menjadi 50 mL dengan dosis 50 mg/kgBB 20 menit prainduksi, sedangkan grup C diberikan NaCl 0,9% 20 menit prainduksi dengan jumlah yang sama dengan $MgSO_4$ berdasar berat badan menggunakan *syringe pump* selama 10 menit. Efek samping yang terjadi setelah pemberian $MgSO_4$ dicatat.

Induksi anestesi dilaksanakan dengan memberikan fentanil 2 µg/kgBB, propofol 2 mg/kgBB, dan atrakurium 0,5 mg/kgBB.

Pasien diintubasi setelah mencapai kedalaman anestesi. Pemeliharaan anestesi diberikan sevofluran, N₂O dan O₂ dengan perbandingan 1:1, dan fentanil 0,5 µg/kgBB/jam. *Nerve*

stimulator dipasang disisi ulnaris lengan bawah dan diatur dengan rangsang supramaksimal dengan interval 10 menit dengan mode *Train of Four* (TOF) untuk menilai lama kerja obat

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

| Variabel | Kelompok | | Nilai p |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------|---------|
| | Kontrol n=13 | MgSO ₄ n=13 | |
| Berat badan (kg) | | | 0,837 |
| Rerata (SD) | 54,76±7,131 | 54,23±5,988 | |
| Median | 54,00 | 55,00 | |
| Rentang | 45,00–66,00 | 44,00–66,00 | |
| Usia (tahun) | | | 0,752 |
| Rerata (SD) | 46,84±10,164 | 45,76±6,622 | |
| Median | 44,00 | 43,00 | |
| Rentang | 32,00–67,00 | 36,00–58,00 | |
| Lama operasi (menit) | | | 0,561 |
| Rerata (SD) | 181,15±19,911 | 176,53±20,040 | |
| Median | 180,00 | 180,00 | |
| Rentang | 150,00–225,00 | 150,00–210,00 | |
| ASA | | | 1,000 |
| I | 4 (30,8%) | 3 (23,1%) | |
| II | 9 (69,2%) | 10 (76,9%) | |
| Pendidikan | | | 1,000 |
| SLTP | 3 (23,1%) | 2 (15,4%) | |
| SLTA | 10 (76,9%) | 11 (84,6%) | |
| Total cairan (mL) | | | 0,772 |
| Rerata (SD) | 1653,84±495,168 | 1711,53±508,737 | |
| Median | 1500,00 | 1500,00 | |
| Rentang | 1000,00–2500,00 | 1000,00–2500,00 | |
| Total perdarahan (mL) | | | 0,479 |
| Rerata (SD) | 469,23±202,626 | 538,46±248,456 | |
| Median | 400,00 | 500,00 | |
| Rentang | 250,00–900,00 | 250,00–900,00 | |
| Jumlah opioid intraoperatif (mg) | | | 0,589 |
| Rerata (SD) | 175,42±8,267 | 173,66±8,180 | |
| Median | 175,00 | 175,00 | |
| Rentang | 162,50–193,70 | 162,50–187,50 | |

Keterangan: untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif Uji Mann-Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasar nilai p<0,05. Tanda* menunjukkan nilai p<0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Tabel 2 Perbandingan Kebutuhan Opioid 24 Jam Pascabedah

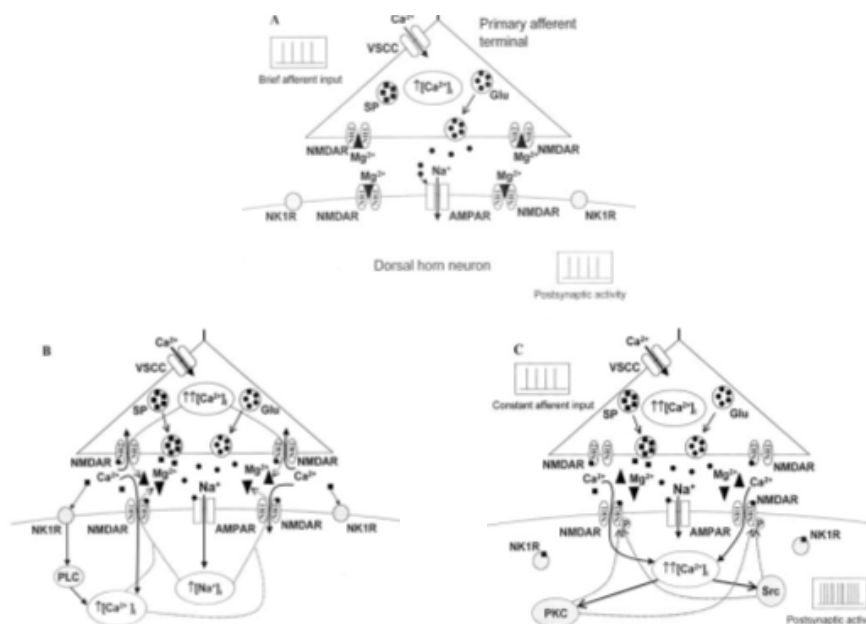
| Kebutuhan Opioid (mg) | Kelompok | | Nilai p |
|-----------------------|-----------------|---------------|----------|
| | Kontrol n=13 | MgSO4 n=13 | |
| Rerata (SD) | 502,30±52,939 | 439,23±38,829 | |
| Median | 500,00 | 430,00 | 0,0001** |
| Rentang | 420,00–580,00 | 340,00–490,00 | |

Keterangan: untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif Uji Mann-Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasar nilai $p < 0,05$. Nilai kemaknaan berdasar nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

pelumpuh otot. TOF 4 dinilai saat ibu jari berkedut 4 kali. Jumlah cairan intraoperatif, jumlah opioid intraoperatif, waktu saat terjadi TOF 4, dan lama operasi dicatat.

Sampel darah diambil setelah penjahitan kulit untuk pemeriksaan kadar magnesium serum pascabedah. Neostigmin 0,05 mg/kgBB dan atropin 0,02 mg/kgBB diberikan pada akhir operasi. Ketorolak 0,5 mg/kgBB diberikan bolus intravena saat penutupan kulit dan gas inhalasi dihentikan. Seluruh subjek

penelitian dipasang monitor dan diberikan analgetik menggunakan alat pompa *Patient control analgesia* (PCA) saat berada di ruang pemulihan. Pompa PCA petidin diatur untuk memberikan bolus 20 mg sesuai permintaan dengan *lockout period* 10 menit tanpa pengaturan dosis infus basal kontinu dengan dosis maksimal 10 mg/kgBB/hari. Subjek penelitian diinstruksikan menekan tombol kontrol jika merasa nyeri. Jumlah total petidin dalam 24 jam dicatat. Data hasil penelitian



Gambar Peran Magnesium dan Reseptor NMDA pada Nyeri

Keterangan: AMPAR: *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasolepropionic acid receptor*; NK1R: neurokinin 1 receptor; NMDAR: *N-methyl-d-aspartate receptor*; VSCC: *voltage-sensitive calcium channel*; Glu: glutamat; SP: *substance P*; PLC: *phospholipase C*; PKC: *protein kinase C*; Src: *protein tyrosine kinase*; P: *phosphate group*

Dikutip dari: Petrenko dkk.²²

Tabel 3 Kadar Magnesium Serum Pra dan Pascabedah

| Magnesium Serum | Kelompok | | Nilai p |
|--------------------|-----------------|---------------------------|----------|
| | Kontrol n=13 | MgSO ₄ n=13 | |
| Prabedah (mg/dL) | | | 0,760 |
| Rerata (SD) | 2,08±0,195 | 2,06±0,185 | |
| Median | 2,00 | 2,00 | |
| Rentang | 1,80–2,40 | 1,80–2,30 | |
| Pascabedah (mg/dL) | | | 0,0001** |
| Rerata (SD) | 1,85±0,250 | 2,77±0,283 | |
| Median | 2,00 | 2,90 | |
| Rentang | 1,20–2,10 | 2,30–3,20 | |

Keterangan: untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif Uji Mann-Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasar nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

dicatat dan diolah dengan uji t berpasangan menggunakan program *Statistical product and service solution* (SPSS) versi 24.0 for Windows.

Hasil

Penelitian dilakukan terhadap 26 pasien. Hasil analisis statistik menunjukkan usia, berat badan, lama operasi, ASA, pendidikan, total cairan, total perdarahan, dan jumlah opioid intraoperatif tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$; Tabel 1).

Kebutuhan opioid pascabedah pada kelompok M lebih rendah dibanding dengan kelompok C dengan perbedaan signifikan ($p < 0,05$; Tabel 2).

Perbandingan kadar magnesium serum prabedah pada kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Kadar magnesium serum pascabedah pada kelompok M lebih tinggi dibanding dengan kelompok C dengan perberbedaan signifikan ($p > 0,05$; Tabel 3).

Efek samping seperti rasa hangat atau panas di wajah, kemerahan, mual muntah, kelemahan otot, mengantuk, nyeri kepala, hipotensi, bradikardia, serta sedasi tidak ditemukan pada kedua kelompok.

Lama kerja obat pelumpuh otot pada kelompok M lebih lama dibanding dengan kelompok C dengan perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,05$; Tabel 5).

Tabel 4 Lama Kerja Obat Pelumpuh Otot

| Lama Kerja Obat Pelumpuh Otot (menit) | Kelompok | | Nilai p |
|--|-----------------|---------------------------|----------|
| | Kontrol n=13 | MgSO ₄ n=13 | |
| | | | 0,0001** |
| Rerata (SD) | 30,00±5,773 | 53,07±12,506 | |
| Median | 30,00 | 50,00 | |
| Rentang | 20,00–40,00 | 40,00–80,00 | |

Keterangan: untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif Uji Mann-Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasar nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Pembahasan

Karakteristik umum subjek penelitian berdasar berat badan, usia, lama operasi, ASA, dan tingkat pendidikan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$, Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian homogen dan layak diperbandingkan.

Berdasar analisis statistik pada penelitian ini, kebutuhan opioid pascabedah pada kelompok M sebanyak 63,07 mg lebih rendah bila dibanding dengan kelompok C dengan perbedaan bermakna. Hal ini disebabkan oleh $MgSO_4$ merupakan antagonis reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) nonkompetitif yang memiliki efek antinoseptif melalui dua mekanisme yaitu mencegah fasilitasi dan sensitisasi sentral yang terjadi karena rangsangan nioseptif perifer dan bertindak sebagai antagonis kalsium fisiologis dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel sehingga menghambat sensitisasi dan potensiasi nyeri.^{5,6}

Rangsangan nioseptif akan menginduksi pelepasan berbagai sitokin dan juga asam amino eksitasi. Rangsang ini kemudian ditransmisikan ke medula spinalis dan menyebabkan pelepasan glutamat yang kemudian berikatan dengan reseptor *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasolepropionic acid* (AMPA). Reseptor NMDA tidak berperan dalam transmisi sinaptik ini karena blok oleh magnesium ekstraseluler. Aktivasi AMPAR menyebabkan natrium masuk ke dalam sel yang membuat blok magnesium pada reseptor NMDA terlepas.^{15,16}

Pada saat inilah reseptor NMDA berperan dalam transmisi. *Input* yang masuk ke *dorsal horn* juga semakin meningkat karena umpan balik positif melalui reseptor NMDA presinaptik. Blok magnesium yang terlepas menyebabkan kalsium masuk ke intraseluler yang kemudian menyebabkan aktivasi protein kinase dan fosforilasi reseptor NMDA. Hal ini menyebabkan waktu pembukaan reseptor NMDA diperpanjang (Gambar 1).¹⁶

Aktivasi reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) selanjutnya meningkatkan intensitas stimulus nyeri. Keadaan ini berhubungan

dengan hiperaktivitas sistem nioseptif dan meningkatkan besar dan durasi respons neurogenik terhadap rasa nyeri, bahkan setelah impuls perifer awal dihentikan. Antagonis reseptor NMDA memblok kalsium dan keadaan hipereaktivitas.¹⁵

Ditinjau dari mekanisme ini penggunaan obat penghambat NMDA harus diberikan sebelum ada stimulasi nioseptif untuk menghambat proses sensitisasi sentral. Magnesium sulfat juga memiliki efek antiinflamasi sehingga memengaruhi fase transduksi, namun penelitian ini baru dilakukan pada tikus. Blokade sebelum terjadi stimulasi nioseptif dan efek anti-inflamasi ini mencegah dan menghambat impuls yang masuk sehingga menurunkan nyeri dan kebutuhan analgetik pascabedah.^{10,12}

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya terhadap 100 pasien yang menjalani operasi inguinal yang diberikan $MgSO_4$ 50 mg/kgBB 30 menit prainduksi dan didapatkan bahwa kebutuhan petidin sebagai analgetik pertolongan pascabedah lebih rendah 56,4 mg pada grup $MgSO_4$ dibanding dengan grup kontrol. Penelitian lain pada 42 pasien yang menjalani laparotomi dengan pemberian 15 mL $MgSO_4$ 20% ternyata mengonsumsi morfin lebih rendah 26 mg dibanding dengan kontrol dalam 12 jam pascabedah. Penelitian acak buta ganda pada 100 pasien laki-laki yang menjalani operasi *open prostatectomy* didapatkan bahwa pemberian $MgSO_4$ i.v. 50 mg/kgBB 20 menit prainduksi menurunkan kebutuhan PCA tramadol sebagai analgetik pascabedah sebanyak 218 mg dalam 24 jam pascabedah. Pada penelitian ini juga didapatkan waktu awal pasien membutuhkan analgetik tambahan lebih cepat 2,7 jam pada grup kontrol dibanding dengan grup $MgSO_4$.^{7,8}

Penelitian yang memberikan $MgSO_4$ dosis rumatan juga telah dilakukan sebelumnya di Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran pada pembedahan abdominal ginekologi. Penelitian ini menunjukkan pemberian $MgSO_4$ 50 mg/kgBB 15 menit prainduksi dan dilanjutkan dengan dosis rumatan 10 mg/kgBB/jam menurunkan kebutuhan petidin

2,95 mg pada grup MgSO_4 dibandingkan dengan grup kontrol. Penelitian lain telah membuktikan pemberian dosis rumatan MgSO_4 tidak memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian dosis tunggal karena MgSO_4 menghambat sensitisasi sentral sebelum ada rangsang nosiseptif.^{9,10}

Total cairan, total perdarahan selama operasi, lama operasi, dan jumlah opioid intraoperasi pada kedua kelompok pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan karakteristik signifikan. Faktor-faktor ini memengaruhi kadar magnesium serum. Kebutuhan opioid pada intraoperatif tidak berbeda signifikan karena pada seluruh subjek penelitian diberikan dosis opioid yang sama berdasar berat badan. Penelitian ini juga tidak menilai pengaruh magnesium terhadap opioid intraoperatif. Faktor lain yang mempengaruhi nyeri adalah lokasi tumor. Tumor yang terletak di kuadran lateral atas berkaitan erat dengan aksila sehingga memiliki risiko lebih tinggi untuk merusak saraf di area tersebut dan menyebabkan nyeri. Faktor lain seperti sosial budaya, subjektivitas, dan pemahaman tentang nyeri tidak dapat disingkirkan dalam penelitian ini.^{8,17,18}

Kadar magnesium serum pascabedah meningkat 0,9 mg/dL pada kelompok yang diberikan MgSO_4 dengan kadar serum rerata 2,9 mg/dL. Kadar ini masih berada pada batas aman, yaitu 2,5 sampai 5 mg/dL tidak terjadi efek samping. Magnesium serum 5 sampai 7 mg/dL memberikan gejala berupa letargi, mual, muntah, dan kehilangan reflek tendon. Kadar magnesium 7 sampai 12 mg/dL bermanifestasi berupa hipotensi dan perubahan elektrokardiografi. Pada kadar <2 mg/dL dapat menyebabkan koma, paralisis, apnoe, dan blok konduksi jantung. Penelitian pada 40 pasien histerektomi dan 30 pasien prostatektomi yang diberikan MgSO_4 50 mg/kgBB didapatkan kadar magnesium pascabedah masih berada pada batas aman. Peningkatan kadar magnesium serum rerata didapatkan 1,19 mEq/L.^{7,19,20}

Pada penelitian ini didapatkan pemanjangan lama kerja obat pelumpuh otot pada kelompok M yang signifikan dibanding dengan kelompok C (Tabel 4). Hal ini sesuai

dengan penelitian sebelumnya. Magnesium dapat mengurangi pelepasan asetilkolin presinaptik pada *neuromuscular junction* dan menyebabkan relaksasi otot. Efek potensiasi magnesium pada obat pelumpuh otot telah dilaporkan dalam beberapa penelitian. TOF 4 yang digunakan untuk menilai lama kerja obat pelumpuh otot pada penelitian ini masih menunjukkan 60% reseptor terikat dengan obat pelumpuh otot. Pemanjangan efek obat pelumpuh otot tidak menjadi masalah yang berarti karena durasi operasi lebih dari 150 menit sehingga pemanjangan efek obat tidak memiliki konsekuensi. Pemanjangan lama obat pelumpuh otot menyebabkan pemanjangan lama ekstubasi pada operasi yang lebih singkat.¹⁰

Penelitian pada 100 pasien yang diberikan MgSO_4 i.v. 50 mg/kgBB prainduksi didapatkan efek samping mual pada 2 pasien. Penelitian pada 42 pasien tidak ditemukan efek samping hipotensi akibat pemberian MgSO_4 . Pada penelitian lain, walaupun terjadi hipotensi pada 8 pasien di kelompok perlakuan, namun hal ini juga terjadi pada 6 pasien di kelompok kontrol. Efek samping pemanjangan lama kerja obat pelumpuh otot memanjang 20,8 menit dibanding dengan kontrol ditemukan pada penelitian lain. Pada penelitian ini juga tidak didapatkan perbedaan waktu ekstubasi pascabedah dengan durasi operasi antara 120 sampai 270 menit.^{7,10,11}

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan pemberian MgSO_4 i.v. dengan dosis bolus 50 mg/kgBB 20 menit prainduksi menurunkan kebutuhan opioid pasca-*simple mastectomy* dibanding dengan kelompok kontrol. Dari hasil penelitian ini diharapkan pemberian MgSO_4 i.v. dengan dosis 50 mg/kgBB sebagai analgetik preventif dapat digunakan sebagai obat alternatif analgetik preventif untuk manajemen nyeri pasca-*simple mastectomy*.

Daftar Pustaka

1. Tocher J, Rodgers S, Smith MAC, Watt D, Dickson L. Pain management and satisfaction in postsurgical patients. J Clin

- Nurs. 2012;21(23-24):3361-71.
2. Singh PK, Saikia P, Lahakar M. Prevalence of acute post-operative pain in patients in adult age-group undergoing inpatient abdominal surgery and correlation of intensity of pain and satisfaction with analgesic management: a cross-sectional single institute-based study. *Indian J Anaesth.* 2016;60(10):737-43.
3. Prabandari DA, Indriasari, Maskoen TM. Efektivitas analgesik 24 jam pascaoperasi elektif di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2017. *JAP.* 2018;6(2):98-104.
4. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, dkk. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11(2):5105-20.
5. Kamtikar SKS. Evaluation of intravenous magnesium sulphate on postoperative pain after spinal anesthesia. *APJHS.* 2015;2(4):87-91.
6. Do S-H. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(1):4-8.
7. Tauzin-Fin P, Sesay M, Delort-Laval S, Krol-Houdek MC, Maurette P. Intravenous magnesium sulphate decreases postoperative tramadol requirement after radical prostatectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(12):1055-9.
8. Kiran S, Gupta R, Verma D. Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery. *Indian J Anaesth.* 2011;55(1):31-5.
9. Budipratama D, Kaswiyana UA, Redjeki IS. Efek pemberian magnesium sulfat intravena prabedah terhadap nilai vas dan kebutuhan analgetik pascabedah pada pasien yang menjalani pembedahan abdominal ginekologi dalam anestesi umum. *JAP.* 2013;1(2):112-8.
10. Levaux C, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia.* 2003;58(2):131-5.
11. Jaoua H, Zghidi SM, Wissem L, Laassili S, Ammar N, Ali J, dkk. Effectiveness of intravenous magnesium on postoperative pain after abdominal surgery versus placebo: double blind randomized controlled trial. *La Tunisie Medicale.* 2010;88(5):317-23.
12. Abbas AM, Sakr HF. Effect of magnesium sulfate and thyroxine on inflammatory markers in a rat model of hypothyroidism. *Canadian J Physiol Pharmacol.* 2016;94(4):426-32.
13. Satija A, Ahmed SM, Gupta R, Ahmed A, Rana SPS, Singh SP, dkk. Breast cancer pain management - a review of current & novel therapies. *Indian J Med Res.* 2014;139(2):216-25.
14. Wapnir ILJS, Clifford AS. Anesthesiologist's manual of surgical procedures. Dalam: Jaffe R A SC, Golianu B, penyunting. Edisi 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. hlm. 1039-52.
15. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(2):285-309.
16. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003;97(4):1108-16.
17. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Brit J Cancer.* 2008;99(4):604-10.
18. Lanitis S, Mimigianni C, Raptis D, Sourtse G, Sgourakis G. The Impact of educational status on the postoperative perception of pain. *Korean J Pain.* 2015;28(4):265-74.
19. Prough DS FJ, Svensen CH, Wolf SW. Fluids, Electrolytes, and Acid-Base Physiology. Barash PG. edisi 7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013. hlm. 327-61.
20. Taheri A, Haryalchi K, Mansour GM, Habibi AN. Effect of Low-Dose (Single-Dose) Magnesium Sulfate on Postoperative Analgesia in Hysterectomy Patients Receiving Balanced General Anesthesia. *Anesthesiology Research and Practice.* 2015;14(5):1-6.